

Einfluß von
hochdosiertem Raubasin
auf den Blutdruck des Menschen
im Liegen, Stehen und Gehen

Elisabeth Becker

1975

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H.P. Wolff)

EINFLUSS VON HOCHDOSIERTEM RAUBASIN AUF DEN BLUTDRUCK DES
MENSCHEN IM LIEGEN, STEHEN und GEHEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

ELISABETH BECKER
geb. Heinebrodt
aus Saarburg/Trier

Mainz, 1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr.med.E.Straub

Referent: Professor Dr.med.H.P.Wolff

Korreferent: Professor Dr.med.H.Spitzbarth

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung:	1
1.1. Herkunft der Substanz	1
1.2. Chemische Struktur	2
1.3. Pharmakologische Wirkung	3
1.4. Klinische Anwendung	7
2. Problemstellung	12
3. Untersuchungsmethode und Patientengut:	13
3.1. Direkte Messung	13
3.2. Telemetrische Übertragung und Registrierung	14
3.3. Patientengut und Untersuchungsprogramm	15
3.4. Auswertung der Originalkurven	16
4. Ergebnisse:	19
4.1. Vorperiode	19
4.2. Erste Periode nach Raubasin	19
4.3. Zweite Periode nach Raubasin	21
5. Diskussion der Befunde	23
6. Zusammenfassung	29
7. Literatur	30
8. Lebenslauf	37
Anhang (Abbildungen und Tabellen)	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0048

1. Einleitung:

1.1. Herkunft der Substanz

Raubasin wird neben anderen pharmakologisch wirksamen Alkaloiden, von denen bis heute mehr als 60 bekannt sind, aus den Wurzeln der verschiedenen Rauwolfiaarten gewonnen. Diese Pflanzengattung - sie gehört zur Familie der Apocynaceen - ist in den tropischen und subtropischen Gebieten Amerikas, Afrikas und Asiens beheimatet (Abb. 1: Abbildungen und Tabellen s. Anhang). Die ersten Erwähnungen der Rauwolfiapflanze und ihrer Wirkungen reichen bis 800 vor Christi zurück, wo bereits von dieser Pflanze in einem Sanskritlehrbuch über Medizin und Arzneimittellehre gesprochen wird. Man benutzte die Droge im indischen Raum gegen Schlangenbisse und wahrscheinlich auch zur Behandlung von Psychosen, was durch die Wirkung der Rauwolfiaalkaloide am Zentralnervensystem gut erklärbar ist.

Im europäischen Schrifttum wird die Rauwolfiapflanze erstmalig 1563 von GARCIA DA ORTA, einem in Indien tätigen portugiesischen Arzt erwähnt. Eine vollständige Abbildung der Pflanze mit der für die therapeutische Anwendung bedeutenden Wurzel findet sich bei Georg Josef KAMEL und dürfte zwischen den Jahren 1688 und 1699 entstanden sein (GICKELHORN, 1960). Eine breitere Kenntnis der Pflanze und ihrer pharmako-therapeutischen Verwendbarkeit in Europa scheiterte in den folgenden Jahrhunderten wahrscheinlich an der Schwierigkeit in der Beschaffung ausreichenden Pflanzenmaterials.

Erst in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts wird die Erforschung der Pflanze aufgegriffen und intensiver durchgeführt. So konnten SIDDIQUI und SIDDIQUI (1931) im holländischen Kolonialgebiet Indiens aus der Rauwolfia serpentina

fünf Alkaloide isolieren (Ajmalin, Ajmalinin, Serpentin, Ajmalicin und Serpentinin) und deren Konstitutionsformeln in der Folgezeit einer Aufklärung näherbringen.

In den darauffolgenden Jahren wurden noch zahlreiche weitere Alkaloide unterschiedlicher medizinischer Bedeutung aus den verschiedensten Rauwolfiaarten isoliert (VAN ITALLIE und STEENHAUER, 1932; SIDDIQUI, 1939; MOOKERJEE, 1941; CHATTERJEE und BOSE, 1951).

Die erste Reindarstellung eines Alkaloids aus der Rauwolfiapflanze und eine exakte Strukturaufklärung gelang MÜLLER, SCHLITTLER und BEIN (1952) mit der Grundsubstanz Reserpin, deren Strukturformel in Abb. 2 wiedergegeben ist.

Seither ist dieses Pharmakon fast in der ganzen Welt aus der Behandlung kardiovaskulärer, psychischer und zahlreicher anderer Erkrankungen nicht mehr fortzudenken.

Eine Sonderstellung bezüglich seiner peripheren Gefäßwirksamkeit nimmt das Rauwolfiaalkaloid RAUBASIN ein, wie es als Ajmalicin zwar SIDDIQUI und SIDDIQUI (1931) schon bekannt war, aber erst von POPELAK, SPINGLER und KAISER (1953) als Gefäßtherapeutikum erkannt wurde. Bisher konnte Raubasin aus 19 in Tab. 1 aufgeführten Rauwolfiaarten isoliert werden.

Zur Gewinnung von Raubasin in groß-technischen Mengen bedient man sich Kulturen einer teeähnlichen Pflanze, *Vincea rosea*, deren Raubasingehalt mit 5 % bis 10 % weit über dem der verschiedenen Rauwolfiaarten liegt.

1.2. Chemische Struktur

Alle bisher in ihrer Struktur aufgeklärten Rauwolfiaalkaloide gehören zur Klasse der Indolalkaloide. Ihr gemeinsames

Strukturmerkmal ist ein im Molekül eingebauter Indolrest (Abb. 2).

Nach ihren strukturellen Merkmalen lassen sich diese Alkaloide in Gruppen einteilen. Raubasin gehört, wie das Synonym δ -Yohimbin zeigt, den Heteroyohimbanalkaloiden an und besitzt ein pentazyklisches Indolgerüst mit einer Tetrahydro- β -carbolinstruktur (Abb. 2).

Raubasin ist in reiner Form eine wasserlösliche, weiße, kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 254° bis 258°C .

1.3. Pharmakologische Wirkung

Die ersten pharmakologischen Untersuchungen der Rauwolfiapflanze erfolgten von SEN und BOSE (1931) und von CHOPRA und Mitarb. (1933), die bei Anwendung der Gesamtdroge über

- a) eine blutdrucksenkende,
- b) die Herzfrequenz verlangsamende und
- c) eine sedative Wirkung eigenartigen Charakters berichteten.

Die ausgeprägte sedierende Wirkung, die in einer für Rauwolfia-Effekte typischen Weise verzögert einsetzt und verlängert anhält, ließ sich auch mit einer nach einem besonderen Verfahren hergestellten Fraktion der Rauwolfia serpentina, der sogenannten Oleoresin-Fraktion, an verschiedenen Laboratoriumstieren bestätigen (GUPTA und Mitarb., 1944/47). Diese Fraktion war der Ausgangspunkt für die Isolierung des Reserpin (MÜLLER und Mitarb., 1952). Die Wirkungsweise der Rauwolfia-Gesamtalkaloide auf den Blutdruck ist am Hund (ACHELIS und KRONENBERG, 1955; KRAMER und Mitarb., 1953), an der Katze (WERNER, 1954), an zahlreichen anderen Laboratoriumstieren sowie auch am Menschen (HEINTZ

und LOSSE, 1954; HONHEISER, 1955; ZINNITZ, 1957) näher analysiert worden. Nach tierexperimentellen Untersuchungen beruht die Blutdruckwirkung auf einer Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes (KRAMER und Mitarb., 1953).

Am Menschen ist die pathophysiologische Ausgangssituation eines Hochdrucks für die Wirksamkeit der Rauwolfia auf den Blutdruck von Bedeutung. Bei einem Minutenvolumenhochdruck kommt es entweder durch Abnahme des Schlagvolumens oder der Pulsfrequenz zu einer Senkung des Minutenvolumens. Gegenregulatorisch wird häufig ein Anstieg des peripheren Widerstandes beobachtet (HONHEISER, 1955).

Bei einem Widerstandshochdruck kommt es zum Abfall des Blutdrucks durch Abnahme des peripheren Widerstandes sowie der Pulsfrequenz, wobei Schlag- und Minutenvolumen gegenregulatorisch ansteigen können (HEINTZ und LOSSE, 1954). Diesen blutdrucksenkenden Wirkungen von Gesamtalkaloiden liegt eine komplexe Ursache zugrunde. Sie kommen durch eine periphere wie auch durch eine zentrale Angriffsweise der Droge zustande und sind nicht einfach mit jenen des Reserpins zu identifizieren, sondern beruhen auch auf dem Gehalt an Alkaloiden mit peripher angreifenden Wirkungskomponenten (Raubasin, Raupin, Rauwolfine, Yohimbin, Corynanthin). Für die zentrale Beeinflussung des Blutdrucks durch die Gesamtdroge dürfte weitgehend Reserpin verantwortlich zu machen sein, wobei es zu einer Hemmung von Kreislaufreflexen durch Herabsetzung der Erregbarkeit des Sympathikus und zu einem erhöhten Vagotonus kommt (KÉHLER, 1970).

Für die orale Anwendung von Gesamtalkaloidextrakten ist weiterhin zu berücksichtigen, daß einzelne Alkaloide wie z.B. Serpentin, Ajmalin, Ajmalicin erst in höheren Dosen

eine Wirkung entfalten und daß daher von ihnen auch in Anbetracht der variierenden Alkaloidzusammensetzung nicht regelmäßig eine Wirksamkeit zu erwarten ist. Diese Tatsachen haben wohl mit dazu beigetragen, daß eine Blutdruckwirkung der Gesamtalkaloide je nach Zusammensetzung nur zu häufig mehr oder weniger überwiegend auf das Reserpin oder auf andere Alkaloide der Rauwolfiapflanze zurückzuführen ist (KÄHLER, 1970).

Das Alkaloid Raubasin gehört zu einer Gruppe von Rauwolfia-Wirkstoffen, die neben einer teilweise nur sehr schwachen zentralen Wirkung durch eine periphere adrenolytische Eigenschaft ausgezeichnet sind (ACHELIS und KRONEBERG, 1953; POPELAK und Mitarb., 1953; HAACK und Mitarb., 1954; KRONEBERG, 1957/58). Zu dieser Gruppe gehören noch das Sarpagin, Rauwolfin, Rauwolscin und Serpin. Doch haben diese letztgenannten Alkaloide nur teilweise eine gewisse therapeutische Bedeutung erlangt. Anders verhält es sich mit Raubasin, das allein oder in Kombination mit anderen Substanzen eine breite Anwendung in der Behandlung von Kreislaufkrankungen gefunden hat. Anfänglich stand im Vordergrund die therapeutische Nutzung seiner adrenolytischen Eigenschaften. Neue tierexperimentelle (DIETMANN, 1967), klinisch-experimentelle (HOHNLOSER, 1967; EPINOZA und WESTERMANN, 1967; KLEIN, 1967; EHRINGER und DEUTSCH, 1967; GILSDORF, NOBBE und HILD, 1967) und langjährige klinische Untersuchungen (BÖHM, 1967; BRAUN, 1967; LEUTINGER, 1967; STEINORTH, 1967) zeigten, daß Raubasin vor allem eine durchblutungsfördernde Wirkung besitzt, was zur Einführung dieser Substanz in die Therapie der peripheren, arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen Anlaß gab.

Tierexperimentell konnte DIETMANN (1967) an wachen Hunden

mit einer speziellen Versuchsanordnung durch gleichzeitige Messung des arteriellen Zustromes und venösen Abflusses der unteren Extremitäten sowie der Druckdifferenz zwischen peripherem und zentralem Venendruck nachweisen, daß nach intravenöser Applikation von Raubasin aus den kapazitiven venösen Gefäßen Blut mobilisiert wird, bevor der arterielle Zustrom sich vergrößert. Gleichzeitig ist der Gradient zwischen peripherem und zentralem Venendruck vergrößert. Daraus ist zu schließen, daß Raubasin eine konstriktorische, tonuserhöhende Wirkung auf die kapazitiven Gefäße hat. Die Tonuserhöhung bewirkt einen gesteigerten venösen Abfluß, ein vermehrtes Blutangebot an das rechte Herz und damit ein erhöhtes Herzminutenvolumen. Die gleichzeitige Verminderung des arteriellen Gefäßwiderstandes und die aktive Erweiterung der arteriellen Gefäße durch das vergrößerte Herzauswurfvolumen führen zu einer Kreislaufumstellung, deren charakteristisches Merkmal ein vergrößertes Durchströmungsvolumen bei unverändertem arteriellen Mitteldruck ist.

Analysen der Koronardurchblutung und der Sauerstoffextraktion ließen weiterhin erkennen, daß die Sauerstoffversorgung des Myokards trotz der vorwiegend volumenbedingten Herzarbeit voll gewährleistet ist.

Weitere Untersuchungen (DIETMANN, 1968) zeigten, daß die arterielle Mehrdurchblutung nach intravenöser Gabe von Raubasin auch den Hirnkreislauf betrifft. An wachen Hunden konnten mit chronisch implantierten elektromagnetischen Flowmetern sowohl eine Zunahme der Durchblutung in der Arteria carotis interna als auch in der Arteria vertebralis nachgewiesen werden.

Zusammenfassend darf festgestellt werden, daß Raubasin durch eine primäre Erhöhung des Venentonus ein vermehrtes Blutangebot an das rechte Herz bewirkt und vorwiegend über eine Zunahme des Schlagvolumens zu einer Erhöhung des Minutenvolumens führt. Auf diese Weise kommt es zu einer bevorzugten Durchblutung der peripheren Endstrombahnen ohne primäre Blutdrucksenkung.

1.4. Klinische Anwendung

Jede Behandlung von Durchblutungsstörungen zielt darauf ab, die Blutversorgung des erkrankten Bezirkes zu verbessern. Bisher gab es kein Mittel, daß ausschließlich an den Gefäßen des erkrankten Organs angreift.

Bei einer allgemeinen Vasodilatation wird das Blut vor allem durch die gesunden Gefäßbezirke geleitet, da sie sich naturgemäß stärker erweitern können als die erkrankten. Dabei besteht die Gefahr, daß der Blutdruck sinkt und die erkrankten Gefäße im Sinne des als "borrowing lending" beschriebenen Phänomens schlechter versorgt werden als zuvor (DE BAKEY und Mitarb., 1947; HESS und Mitarb., 1959). Eine Durchblutungsverbesserung ist nur dann zu erwarten, wenn gleichzeitig das Herzminutenvolumen so weit ansteigt, daß der Blutdruck konstant bleibt. Dieser Effekt wird durch Raubasin erreicht.

Es kommt nämlich einmal - wie DIETMANN (1967/68) und Ehringer (1967) zeigen konnten - durch Raubasin zu einer Tonuserhöhung im venösen Schenkel und damit zu einer herzwärts gerichteten Mobilisation venösen Blutes mit konsekutiver Zunahme des Herzschlagvolumens. Zum anderen tritt auf der arteriellen Seite sowohl eine aktive als auch - infolge des gesteigerten Schlagvolumens - eine passiv

adaptive Gefäßdilatation mit Verminderung des peripheren arteriellen Widerstandes ein (GILSDORF und Mitarb., 1967; HOHNLOSER, 1967; GROHMANN und Mitarb., 1968; SCHMITT und PIPPIG, 1968; KUTSCHA und Mitarb., 1970). Da Raubasin nicht direkt einen Einfluß auf die Herzfunktion hat, ist eine solche Schlagvolumenzunahme physiologisch nur erklärbar durch ein Blutmehrangebot, das heißt, durch eine Verminderung der venösen Kapazität.

Reine Vasodilantien greifen nur an den arteriellen Gefäßen an und erweitern sie. Die daraus resultierende Drucksenkung führt zu einer Erregung der Barorezeptoren, wodurch es reflektorisch zu einer Steigerung der Herzfrequenz und damit zu einer Vergrößerung des Herzminutenvolumens kommt (Abb. 3).

Eine Zunahme der zirkulierenden Blutmenge bei den herkömmlichen Vasodilantien setzt also immer eine Blutdrucksenkung voraus, während Raubasin entsprechend dem Blutmehrangebot an das Herz - ausgelöst durch die Venentonisierung - den Blutdruck nicht wesentlich ändern sollte.

Ein Vasodilatator ist also dann besonders brauchbar,

- 1.) wenn er die Gefäße erweitert, ohne eine Blutdrucksenkung hervorzurufen,
- 2.) wenn er bei der therapeutisch erfolgversprechenden Dosierung keine negativen Effekte auf den Kreislauf ausübt,
- 3.) wenn er die Haut- und Muskelgefäße gleichmäßig mit Blut versorgt.

Bei den reinen Vasodilantien gelang es kaum, die Zirkulationsgröße der Muskulatur zu vermehren, dagegen wurde die Durchblutung der Haut deutlich gesteigert (BERNSMEYER und GOTTSTEIN, 1967). Erste Berichte über die therapeutische

Anwendung von Raubasin bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen erschienen 1957 (LIAN, 1957; FIERI und Mitarb., 1957) in Frankreich. Sowohl bei funktionell spastischen als auch bei organisch sklerotisch bedingten arteriellen Minderdurchblutungen ließ sich mit Raubasin ein günstiger therapeutischer Erfolg nachweisen.

Die positive zerebrale Beeinflussung fand eine Erklärung durch klinisch-experimentelle Befunde von KLEIN (1967/68), der mit der Ophthalmodynamographie den Nachweis der Minderung eines vorher erhöhten zerebralen Gefäßwiderstandes führen und 1968 in Übereinstimmung mit gleichartigen Untersuchungen von KLEMM (1968) - mit der Xenonclearance des Zerebrums - eine Steigerung der Hirndurchblutung nach intravenöser und oraler Gabe von Raubasin aufzeigen konnte. Man stellte nach entsprechend langer Therapie eine Zunahme der Aufmerksamkeit, eine Verminderung der vorzeitigen Ermüdung und eine Verbesserung der Lerkfähigkeit fest.

Über eine günstige zerebrale Beeinflussung berichteten auch KNOLL und FRANKENSTEIN (1960) bei psychisch kranken Patienten.

HOHNLOSER (1967) prüfte die Wirkungen des Raubasins auf den Gesamtkreislauf des Menschen. Es zeigte sich, daß ein durch Raubasin bewirkter Abfall des peripheren Stromwiderstandes zu einer kompensatorischen Erhöhung des Herzminutenvolumens führte, ohne wesentliche Änderungen des systemischen Blutdrucks zu verursachen.

Mit der Venenverschlußplethysmographie konnten EHRINGER und DEUTSCH (1967) die Durchblutungssteigerung der peripheren arteriellen Gefäße und die Erhöhung des Venentonus nach Raubasin klinisch beweisen. Unabhängig voneinander gelang es den Autoren BÖHM (1967), BRAUN und LEUTINGER

(1967) ebenfalls, durch eine Therapie mit Raubasin bei Verschlusskrankheiten Erfolge zu erzielen. Die Behandlungsergebnisse zeigten sich in Form einer Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke, einer Beseitigung oder Linderung von Ruheschmerzen und einer günstigen Wirkung auf trophische Störungen.

Eine optimale konservative Therapie von Verschlusskrankheiten sahen JAHNECKE und Mitarb. (1968) in der Behandlung mit Raubasin als i.v.-Dauertropf in Kombination mit einem Gehtraining. Der durch die Übungen erhöhte Stoffwechsel der Muskulatur bewirkt über die Metaboliten eine zusätzliche - schon durch Raubasin hervorgerufene - Vasodilatation mit Herabsetzung des Gefäßwiderstandes. In Übereinstimmung mit GILSDORF, NOBBE und HILD (1967) wies JAHNECKE (1967) auf eine Mehrdurchblutung nicht nur der Hautgefäße - wie es bei den herkömmlichen Vasodilantien der Fall ist - sondern auch der Muskelgefäße hin. Gemessen wurde diese vermehrte Durchblutung mit einer Wärmeleitsonde bzw. mit einem Wärmeleitmesser nach HENZEL (BERNSMEIER und GOTTSTEIN, 1965).

Im Zusammenhang mit dem vorwiegend älteren Patientengut, das einer durchblutungsfördernden Therapie bedarf, interessiert ferner die Wirkung des Raubasins auf eine evtl. sie begleitende diabetische Stoffwechsellage. Nach den bisherigen Befunden (BREMBACH, EPINOZA und WESTERMANN, 1967) kann eine ungünstige Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel durch Raubasin ausgeschlossen werden. In einigen Fällen konnte sowohl mit oralen Antidiabetika als auch mit Insulin in der Höhe der Dosierung zurückgegangen werden.

Raubasin wird sowohl parenteral als auch oral angewandt. Bei der parenteralen Behandlung erfolgt der Wirkungseintritt schneller, und die Erfolgsquote liegt wegen des höher

zu erreichenden Blutspiegels günstiger als nach oraler Applikation (STEINORTH, 1967). Wegen des erhöhten venösen Angebots praecardial ist ein suffizientes Herz allerdings Voraussetzung für die Anwendung und den therapeutischen Erfolg. Da bei vielen Patienten mit peripheren oder zentralen Durchblutungsstörungen eine latente Herzinsuffizienz vorliegt, ist eine Vorbehandlung mit Digitalis angezeigt (STEINORTH, 1967; GENÉE, 1968).

Patienten mit starkem Ödem müssen mit Raubasin niedriger eingestellt werden (BREMBACH, 1967; STEINORTH, 1967), da bei höherer Dosierung in derartigen Fällen gelegentlich eine Verstärkung der Beschwerden durch das vermehrte periphere Blutangebot eintritt, was zu einer Verstärkung des Ödems führen könnte.

2. Problemstellung

Durch eine Reihe der vorgenannten Untersuchungen - insbesondere der klinisch-pharmakologischen Studien von DIETMANN (1967) - ist es bekannt, daß für Raubasin bezüglich seiner arteriell-durchblutungsfördernden Wirkung eine direkte Dosis-Wirkungsabhängigkeit besteht. So konnte DIETMANN am in situ volumenkonstant perfundierten Kaninchenhinterbein zeigen, daß nach intraarterieller Raubasingabe mit steigenden Dosen eine Erhöhung des peripheren Venen-tonus und eine Verminderung des peripheren arteriellen Gefäßtonus auftrat.

Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch am wachen Tier (Hund) und - verschlußpletysmographisch - auch am Menschen erbringen (EHRINGER und DEUTSCH, 1967).

Des weiteren ist bekannt (JAHNECKE und Mitarb., 1968), daß sich durch ein zusätzliches Gehtraining - insbesondere während der Raubasintherapie - der positive Effekt dieser Substanz auf die arterielle Verschlußkrankheit noch verstärken läßt.

Uns interessierte deshalb, ob, wann und inwieweit hohe parenterale und orale Raubasindosen beim Menschen einen Einfluß auf das Blutdruckverhalten - nicht nur im Liegen und Stehen, sondern insbesondere auch im Gehen - besitzen und somit evtl. limitierend für ein derartiges therapeutisches Vorgehen sind.

Eine Messung der Blutdruckänderungen nach Raubasin allein im Liegen und Stehen ist nach dem Charakter des zu behandelnden Leidens - mit Manifestation der Beschwerden beim Gehen - sicher unzureichend.

3. Untersuchungsmethode und Patientengut:

3.1. Direkte Messung

Aus der genannten Konstellation heraus - Erfassung insbesondere der Blutdruck- und Pulswerte im Gehen - bietet sich von der Methode her am ehesten die Blutdrucktelemetrie, also die drahtlose Übertragung direkt gemessener Daten, an.

Im Gegensatz zur indirekten Methode mittels Manschette und Auskultation der KOROTKOFFschen Geräusche ist die direkte Methode unabhängig von bewegungsbedingten Störungen, die Blutdruckamplitude jeder einzelnen Herzaktion kann exakt und kontinuierlich registriert werden.

Während BACHMANN und Mitarb. (1967) blutdrucktelemetrische Untersuchungen über einen in die Arteria femoralis eingeführten großkalibrigen ÖDMAN-LEDIN-Katheter vornahmen, führen wir unsere Messungen in Anlehnung an die Mikrokatetermethode nach GRANDJEAN (1967) über die Arteria brachialis durch, was nur zu einer geringen Belästigung des Probanden bei maximaler Bewegungsfreiheit führt. Im einzelnen gehen wir wie folgt vor:

Bei leichter Außenrotation des gestreckten Armes wird der Verlauf der Arteria brachialis im Cubitalgebiet palporisch ermittelt und entsprechend angezeichnet. Anschließend desinfizieren wir die Haut im vorgesehenen Punktionsbereich und setzen eine Lokalanästhesie mit etwa 0,5 ml eines adrenalinfreien Anaesthetikums, die vaso-konstriktorische Wirkung des Adrenalins würde die Kannulierung der Arterie erschweren. Mittels einer Plastik-Verweilkanüle (INTRANÜLE, Fa. VYGON) mit einem Außendurchmesser von 1,2 mm und einer Länge von wahlweise 6 cm bzw. 12 cm punktieren wir die Arterie. Unter Zwischenschaltung

eines kurzen Überleitungsschlauches (Lectrocath, Fa. VY-GON) wird die Kanüle an den aufnehmenden Mikrodruckwandler (SP 37, Fa. STATHAM) angeschlossen, der am Oberarm des Patienten - etwa in Höhe des linken Herz-Ventrikels - befestigt wird (Abb. 4).

Da es bei derartigen Messungen unter Bewegungsabläufen zu einem die Messung erheblich beeinträchtigenden Blutrückstromes auf den Druckaufnehmer kommen kann, ist ein Gegenspülsystem aus leicht heparinisierte (2 ml $\cong$ 10.000 E Liquemin /l) physiologischer Kochsalzlösung erforderlich. Dieses System wird durch eine einfache komprimierbare Plastikinfusionsflasche, die von einer aufblasbaren Überdruckmanschette mit Manometer umgeben ist (Fa. FENWAL), dargestellt.

Der Druck der Gegenspülung läßt sich konstant auf $\cong$ 300 mmHg halten. Eine Tropfgeschwindigkeit der Spülflüssigkeit von etwa 4 Tropfen pro Minute ist ausreichend, um einen Blutrückstrom auf den Druckaufnehmer hin auch im Gehen zu verhindern; eine Beeinträchtigung der Meßwerte tritt durch diese geringe Tropfenzahl nicht ein. In Abb. 5 sind die patientenseitigen Teile der Apparatur wiedergegeben.

3.2. Telemetrische Übertragung und Registrierung

Die Impulse des druckaufnehmenden Elementes werden von einem akkugespeisten Modulator - wie er von ZERZAWY und Mitarb., 1968, entwickelt und hergestellt wurde - und von dort auf einen akku- oder batteriegetriebenen Hochfrequenz-Sender der Fa. HELLIGE, mit einer Reichweite von ca. 600 m, übertragen. Modulator und Sender wiegen zusammen nur etwa 1350 g, ein Gewicht, was über Tragriemen in einer entsprechenden Bereitschaftstasche auch zusammen mit der im be-

stückten Zustand etwa 600 g schweren ebenfalls tragbaren FENWAL-Einheit ohne weiteres dem Patienten zuzumuten ist (Abb. 5). Die stationäre Empfangseinheit besteht aus einem Empfangsteil, einem Demodulator, Sichtgeräten für den Blutdruck und Puls sowie je einem Schreiber für die Zeit in Sekunden und Minuten, für die Blutdruckamplitude, Pulskurve und einem Markierungsstreifen für Besonderheiten (Abb. 6.).

Als Papiervorschub wählen wir bei Registrierung der Originalkurven 0,5 mm/sek., weil sich hier noch jede Blutdruckamplitude einzeln abhebt und doch das bekannte bandförmige Bild der Blutdruckkurve entsteht. Die Eichung erfolgt elektrisch über Festwiderstände entsprechend 0,150 und 300 mmHg-Werten für den Blutdruck und 0 und 300 Schlägen/min. für den Puls. Eine ausführliche Darstellung der Methode findet sich bei KRÖNIG und Mitarb. (1972).

3.3. Patientengut und Untersuchungsprogramm

Wir untersuchten 26 Patienten, 24 Männer und 2 Frauen, im Alter von 28 bis 82 Jahren; 14 Patienten erschienen gefäßgesund, 12 Patienten - besonders die höheren Lebensalters - wiesen verschieden stark ausgeprägte, arteriosklerotisch bedingte Durchblutungsstörungen auf. 5 Patienten hatten initial im Liegen leicht hypertone Blutdruckwerte; 14 der 26 Patienten waren digitalisiert und erhielten wie 5 weitere Patienten verschiedene andere Pharmaka entsprechend den jeweiligen Grunderkrankungen, 7 Patienten nahmen keine Medikamente ein. Eine tabellarische Aufstellung des untersuchten Patientengutes und näher berücksichtigter spezieller Kriterien zeigt Tab. 2.

Eine Altersverteilung unseres Patientengutes ist in Abb. 7

wiedergegeben.

Das Untersuchungsprogramm umfaßt drei aufeinanderfolgende Perioden, eine Periode von 55 Minuten vor der Raubasingabe (Leerperiode) und zwei Perioden von jeweils 35 Minuten - nach einer 10 minuten dauernden Liegephase nach Raubasingabe - im Anschluß daran. Jede Periode ist wiederum in drei, respektive vier Phasen aus Liegen, Stehen, Gehen und eventuell wieder Liegen unterteilt.

Die Gesamtuntersuchungsdauer beträgt 125 Minuten. Schematisch ist das Vorgehen in Abb. 8 wiedergegeben.

Im Anschluß an die erste Periode, in der Blutdruck und Puls als Leerwerte gemessen werden, injizierten wir in einer ersten Serie 17 Patienten in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht über 5 Minuten Raubasin intravenös, und zwar 14 Normotonikern und 3 Hypertonikern, davon 6 mit verschieden stark ausgeprägter arterieller Durchblutungsstörung.

In einer zweiten Serie bekamen 9 weitere Patienten je 200 mg einer hochdosierten Raubasinzubereitung oral (50 mg pro Tbl.); es waren 6 Normotoniker und 3 Hypertoniker, 5 dieser 9 Patienten hatten arteriosklerotische Gefäßveränderungen.

3.4. Auswertung der Originalkurven

Nach intravenöser und oraler Applikation getrennt, werden die vom Schreiber in typischer Weise aufgezeichneten Kurven des Blutdrucks und der Pulswerte ausgewertet und die einzelnen Phasen der verschiedenen Perioden vor und nach Raubasingabe in Beziehung zueinander gesetzt.

Im einzelnen gingen wir dabei folgendermaßen vor: Aus jeder Phase wurden zwei- bis dreimal geometrisch - in Abschnitten möglichst konstanter Blutdruckamplituden und Pulswerte - über eine Minute die systolischen und diastolischen Meßwerte

gemittelt (Abb. 9) und für jede Phase der einzelnen Perioden so ein Blutdruck- und Pulsmittelwert gefunden. Aus diesen Mittelwerten der einzelnen Phasen eines jeden Patienten wurden in einer ersten Auswertung die Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen (i.v. und oral) zu den jeweiligen Untersuchungsphasen in mmHg systolisch und diastolisch bzw. Schl./min. angegeben; ferner errechneten wir die prozentualen Änderungen gegenüber dem als 100 % gesetzten Ausgangsliegewert (1. Phase der Periode I).

In einer zweiten Auswertung wurden die Absolutwertänderungen vergleichbarer Phasen vor bzw. nach Raubasingabe ermittelt - z.B. Vergleich der Stehwerte der beiden Perioden nach Raubasingabe gegenüber dem Stehwert der Vorperiode.

Die Vielzahl der so erhaltenen Einzeldaten wurde in einem weiteren Schritt für beide Auswertungen in Mittelwertsprogrammen phasengerecht zusammengefaßt - getrennt lediglich in die beiden Gruppen "intravenöse" (Gruppe A) bzw. "orale" (Gruppe B) Raubasinapplikation. Die Auftragung der so erhaltenen Mittelwerte wurde für beide Auswertungen - unter Berücksichtigung auch des mittleren Fehlers des Mittels (SEM) - in entsprechenden Verlaufsdiagrammen vorgenommen.

Zum statistischen Nachweis des Raubasineffektes wurden die Meßwerte für korrespondierende Versuchsabschnitte (z.B. Stehwert mit und ohne Raubasin) mit Hilfe des t-Testes für verbundene Stichproben untersucht. Die Ergebnisse dieser Tests sind in Tabelle 3 und 4 zusammenfassend dargestellt. Bei der Interpretation der Einzelergebnisse ist zu berücksichtigen, daß die Tests nicht voneinander unabhängig sind, weil alle Meßwerte an dem selben Probanden gewonnen wurden.

Auf eine varianzanalytische Auswertung wurde verzichtet, weil nicht für alle Versuchsteile die gleiche Anzahl von Probanden vorlag. Hieraus resultiert ferner, daß die im folgenden angegebenen Mittelwerte der absoluten Werte nicht mit den Mittelwerten der relativen prozentualen Angabe in den jeweils zum Vergleich herangezogenen Untersuchungsabschnitten übereinstimmen müssen.

4. Ergebnisse:

4.1. Vorperiode

Wie aus Abb. 10 in Form der prozentualen Änderung zum Ausgangswert ersichtlich, kommt es bereits vor Gabe des Pharmakons im Stehen und besonders im Gehen zu einem Anstieg der Meßwerte. So lagen beim ersten Patientenkollektiv (= Gruppe A) - denen zu Beginn der 2. Periode Raubasin parenteral verabfolgt wurde - die systolischen Blutdruckwerte im Stehen (s. auch Tab. 5) durchschnittlich bei $132,9 \text{ mmHg} \pm 27,9$ ($\hat{=}$ 102,5 % des Ausgangsliegewertes), die diastolischen Drucke bei $87,2 \text{ mmHg} \pm 16,6$ ($\hat{=}$ 114,4 %) und die Pulsfrequenz bei $93,5/\text{min.} \pm 14,2$ ($\hat{=}$ 119,8 %). Angegeben sind jeweils Mittelwert $\pm$ Standardabweichung. Die entsprechenden Werte des kleineren Kollektivs (= Gruppe B) - denen Raubasin oral gegeben wurde - betragen $147,9 \text{ mmHg} \pm 29,4$ ($\hat{=}$ 104,2 %) für den systolischen und $81,3 \text{ mmHg} \pm 18,6$ ($\hat{=}$ 118,8 %) für den diastolischen Blutdruck sowie $90,3/\text{min.} \pm 29,7$ ($\hat{=}$ 110,6 %) für die Pulsfrequenz. Im Gehen tritt eine weitere Steigerung dieser Parameter ein, und zwar entsprechend den beiden Kollektiven für die systolischen Drucke auf $158,9 \text{ mmHg} \pm 36,2$ ($\hat{=}$ 139,9 %) bzw. $178,1 \text{ mmHg} \pm 37,5$ ($\hat{=}$ 121,0 %), für die diastolischen auf $82,9 \text{ mmHg} \pm 10,6$ ($\hat{=}$ 128,0 %) bzw. $85,9 \text{ mmHg} \pm 19,7$ ($\hat{=}$ 119,2 %) und für die Pulsfrequenz auf $100,1/\text{min.} \pm 13,0$ ($\hat{=}$ 125,2 %) bzw. $105,0/\text{min.} \pm 34,9$ ($\hat{=}$ 129,0 %).

4.2. Raubasinperiode I

In der ersten Periode nach Raubasingabe zeigt sich bereits in den Liegewerten der Gruppe A (nach parenteraler Applikation) eine Änderung der Meßwerte in der Art, daß der systolische Druck im Vergleich zu der ersten Phase der Vorperiode - und praktisch auch zu der unmittelbar vorausgegangenen

Liegephase vor Injektion - auf durchschnittlich 155,4 mmHg $\pm$ 47,5 ($\cong$ 115,8 %), der diastolische auf 84,9 mmHg $\pm$ 24,0 ($\cong$ 107,1 %) und die Pulsfrequenz minimal auf 81,1/min. $\pm$ 13,2 ($\cong$ 102,3 %) angestiegen sind. Die entsprechenden Werte der oralen Gruppe sind, da eine Resorption der Wirkstoffe enteral bis 10 Minuten nach der Gabe noch nicht zu erwarten ist, auch gegenüber der unmittelbar vorausgegangenen Liegephase der Vorperiode so gut wie nicht verändert. Auch noch über die beiden nächsten Phasen Stehen und Gehen lassen sich mit 153,2 mmHg $\pm$ 33,4 ($\cong$ 106,1 %) und 174,8 mmHg $\pm$ 40,2 ($\cong$ 117,3 %) für die systolischen bzw. 83,1 mmHg $\pm$ 16,6 ($\cong$ 119,6 %) und 85,3 mmHg $\pm$ 15,5 ($\cong$ 119,5 %) für die diastolischen Drucke respektive 90,9/min. $\pm$ 24,2 ($\cong$ 111,9 %) und 93,4/min. $\pm$ 22,7 ($\cong$ 116,6 %) für die Pulsfrequenz nach oraler Applikation keine gegenüber den entsprechenden Vorphasen wesentlich geänderten Werte aufzeigen, so daß sich graphisch - wie in Abb. 11 wiedergegeben - für die I. Periode nach Raubasin oral ein der Vorperiode vergleichbarer Kurvenverlauf ergibt.

Demgegenüber liegen die Steh- und insbesondere die Gehwerte der ersten Periode nach parenteraler Raubasingabe mit 152,5 mmHg $\pm$ 41,4 ($\cong$ 117,3 %) und 170,0 mmHg $\pm$ 44,2 ($\cong$ 148,9 %) für die systolischen bzw. 92,5 mmHg $\pm$ 20,6 ($\cong$ 121,4 %) und 90,0 mmHg $\pm$ 16,1 ($\cong$ 139,8 %) für diastolischen Blutdrucke respektive 94,9/min. $\pm$ 15,2 ($\cong$ 123,1 %) und 111,1/min. $\pm$ 13,7 ($\cong$ 141,2 %) für die Pulsfrequenz - wiederum bezogen auf den als 100 % gesetzten Ausgangsliegewert (Phase I der Vorperiode) - deutlich über den entsprechenden Meßdaten der Leerperiode.

4.3. Raubasinperiode II

In dieser Periode - beginnend 30 Minuten post injectionen bzw. nach oraler Applikation - kommt es in Gruppe A (intravenöse Zufuhr) zu einem Rückgang der Meßwerte etwa auf die Daten der entsprechenden Phasen der Vorperiode: im Liegen wurden jetzt durchschnittlich $143,5 \text{ mmHg} \pm 48,0$ ($\cong 105,8 \%$) für den systolischen, $84,4 \text{ mmHg} \pm 23,5$ ($\cong 107,0 \%$) für den diastolischen Blutdruck und $79,9/\text{min.} \pm 13,3$ ($\cong 102,0 \%$) für die Pulsfrequenz ermittelt. Steh- und Gehblutdrucke der parenteralen Gruppe erreichten jetzt $132,7 \text{ mmHg} \pm 29,6$ ($\cong 107,5 \%$) und $158,1 \text{ mmHg} \pm 34,9$ ($\cong 139,1 \%$) für den systolischen, $88,2 \text{ mmHg} \pm 17,6$ ($\cong 121,1 \%$) und $83,3 \text{ mmHg} \pm 9,5$ ($\cong 129,1 \%$) für den diastolischen Druck und $95,2/\text{min.} \pm 16,3$ ($\cong 123,2 \%$) und $102,1/\text{min.} \pm 23,4$ ($\cong 129,8 \%$) für die Pulsfrequenz, was auch in etwa den Werten der Vorperiode entspricht.

Fast entsprechend hierzu lagen in der Gruppe B (nach oraler Raubasinapplikation) die Werte insgesamt mit Maxima im Gehen von $165,8 \text{ mmHg} \pm 42,7$ ($\cong 121,5 \%$) für die systolischen und $86,7 \text{ mmHg} \pm 15,1$ ($\cong 119,7 \%$) für die diastolischen Drucke sowie $99,0/\text{min.} \pm 14,5$ ($\cong 121,6 \%$) für die Pulsfrequenz etwa auf der Höhe der Daten der Vorperiode.

In einer zweiten Darstellung (Abb. 14), ^{Werte-Tab. 3 u. 4)} sind die Absolutwertänderungen der systolischen und diastolischen Drucke in mmHg bzw. der Pulsfrequenz in Schlägen/Minute für vergleichbare Phasen vor und nach Raubasin wiedergegeben.

Während im Liegen 5 Minuten nach oraler Raubasingabe keine wesentliche Blutdruckänderung gegenüber der Liegephase der Vorperiode eintritt, steigt der Liegeblutdruck unmittelbar nach intravenöser Raubasingabe signifikant ($p < 0,01$) um systolisch durchschnittlich $19,6 \text{ mmHg}$ an, diastolischer

Druck und Pulsfrequenz bleiben nahezu unverändert. Auch am Ende der I. Raubasinperiode (35 Minuten post injectionem) ist der systolische Druck mit durchschnittlich 7,8 mmHg noch auffällig ($p < 0,05$) oberhalb des Ausgangswertes gelegen. Bei den diesbezüglichen Werten nach oraler Medikation ist lediglich eine geringfügige Steigerung der durchschnittlichen diastolischen Drucke um 6,3 mmHg nachweisbar. 70 Minuten nach Raubasingabe sind im Liegen nahezu alle Meßwerte der "intravenösen" wie der "oralen" Gruppe in den Bereich der Ausgangssituation zurückgekehrt, eine kleine Ausnahme bildet lediglich die um 5,3 Schläge/Minute gesteigerte Pulsfrequenz. Bei Vergleich der Stehphasen vor und nach Raubasin ergeben sich ähnliche Verhältnisse; besonders auffallend ist die signifikante ($p < 0,01$) Steigerung des durchschnittlichen systolischen Druckes um 19,7 mmHg 10 Minuten post injectionem; 45 Minuten später ist dieser Effekt allerdings nicht mehr nachweisbar; auch nach oraler Applikation kommt es zu keinen signifikanten Veränderungen der Stehwerte beider Phasen nach Raubasin im Vergleich zur entsprechenden Vorphase.

Die Steigerung des systolischen Druckes nach intravenöser Applikation bleibt auch während des Gehens im Vergleich wieder zur entsprechenden Vorphase mit 13,9 mmHg ($p < 0,05$) 20 Minuten post injectionem bestehen. Zu einem späteren Zeitpunkt - 55 Minuten post injectionem während der II. Raubasinperiode - ist dieser Effekt nicht mehr nachweisbar. Dafür ist nach oraler Applikation eine Abnahme der Pulsfrequenz 20 Minuten nach Raubasingabe um durchschnittlich 11,6 ($p < 0,05$) bzw. 55 Minuten später um 13,7 Schläge/Minute aufgetreten.

5. Diskussion der Befunde

Zur Routinediagnostik und Überwachung verschiedenster therapeutischer Maßnahmen sowohl in der Praxis als auch am Krankenbett ist immer noch die indirekte Messung des Blutdrucks mittels Manschette und Auskultation der KOROTKOFFschen Geräusche üblich, da sie technisch leicht auszuführen ist, die Messung den Patienten nicht belastet und keine besonderen Vorbereitungen zu treffen sind. Die Einfachheit des Meßvorgangs verführt zu der Annahme, daß die Methode eine exakte Aussage über den arteriellen Blutdruck zuläßt. Das Verhalten des Untersuchers, des Patienten und auch die Funktion des Gerätes selbst können jedoch die Blutdruckwerte mehr oder minder stark beeinflussen.

Besonders erheblich sind diese Unterschiede "indirekt/direkt gemessener Blutdruck" bei Messungen unter körperlicher Belastung, wie von ANSCHÜTZ (1970) erneut ausgeführt wurde.

Bei der indirekten Messung ist es ferner nur schwer möglich, den Blutdruck während irgendwelcher Bewegungsvorgänge exakt zu messen, da auch unwillkürliche Muskelkontraktionen am Oberarm des Probanden zur Fehlinterpretation: "KOROTKOFF-Geräusche" führen können. Dies gilt insbesondere auch für automatisierte indirekte Meßvorgänge.

Zumindest für wissenschaftliche Untersuchungen hat sich deshalb die direkte intraarterielle Blutdruckmessung eingebürgert, wobei der von uns gewählte Zugang mit transkutane Applikation eines Mikrokatheters in die A. brachialis eine nur geringe Belästigung des Untersuchten darstellt. Dies

gilt insbesondere auch für Messungen unter Bewegungsabläufen, bei denen sich der Proband möglichst ungezwungen fühlen soll (KRÖNIG und Mitarb., 1972).

Die herkömmliche und insbesondere von BACHMANN und Mitarb. (1967/68) empfohlene Anwendung eines über die A. femoralis einzuführenden "dicken" Katheters dürfte eine - zumindest für Reihenuntersuchungen- begrenzte Möglichkeit haben.

Da ferner - wie eingangs ausführlich dargelegt - bei Testung der Blutdruckwirksamkeit einer durchblutungsfördernden Substanz nicht nur das Verhalten der Liege- und Stehwerte wesentlich ist, sondern insbesondere das der Gehwerte, erwies sich die telemetrische Übertragung der Meßwerte als sinnvoll.

Dazu wurden von den Probanden während der jeweiligen Gehphasen innerhalb der einzelnen Untersuchungsperioden Modulator und Sender in einer Tragetasche sowie die zur Gegen-spülung erforderliche Überdruckeinheit entweder über Tragriemen umgehängt, oder an einem fahrbaren Infusionsständer aufgehängt, mitgeführt. Das Gewicht beider Teile - zusammen etwa 2000 g - wurde von den Untersuchten nicht als Belästigung empfunden, auch war der Ablauf des Gehens dadurch nicht - verglichen mit untersuchungsfreien Perioden - beeinträchtigt.

In Übereinstimmung mit BACHMANN und Mitarb. (1968) konnten auch wir - wie aus den Ergebnissen der Periode I - vor Gabe des Raubasins, als Leerwert - ersichtlich - eine erhebliche Steigerung des Blutdrucks im Gehen gegenüber den Liegewerten nachweisen. Dabei ist das unterschiedliche Reaktionsausmaß der Blutdrucksteigerung - insbesondere der durchschnittlichen systolischen Werte - in den beiden Kollektiven "orale" respektive "parenterale" Raubasinapplikation in der Vorperiode bemerkenswert. Wahrscheinlich ist hierfür

einmal die relativ geringe Zahl - 9 respektive 17 Patienten -, zum anderen die inhomogene Zusammensetzung des Patientengutes verantwortlich zu machen. Es wäre z.B. denkbar, daß es im Gehen bei jungen Patienten zu einer im Ausmaß anderen Blutdrucksteigerung als bei älteren Patienten kommt, ebenso eventuell bei gefäßgesunden Personen anders als bei Patienten mit Gefäßsklerose. Gezielte Untersuchungen hierzu sind im Rahmen der vorliegenden Studie nicht angestellt worden. Das Ausmaß der Blutdrucksteigerung im Gehen - in der vorliegenden Untersuchung bis durchschnittlich 140 % des Ausgangsliegewertes für den systolischen und 128 % für den diastolischen Druck - kann ohne weiteres auch bei blutdruckgesunden Personen zu hypertonen Werten führen: z.B. würde von einem Ausgangsliegewert von 140/85 mmHg im Gehen dann ein Druck von rund 195/110 mmHg erreicht. Dieses physiologische Ausmaß einer Blutdrucksteigerung entspricht dem, was allgemein unter "Belastungshypertonie" (siehe auch BACHMANN und Mitarb., 1968) verstanden wird. Die allgemein gültige Grenze normoton/hyperton mit etwa 160/95 mmHg hat demnach nur für den Liegeblutdruck eine Bedeutung.

Da Patienten mit Bluthochdruck - soweit aus unseren fünf diesbezüglichen Probanden zu beurteilen - zumindest im kompensierten Stadium ihrer Erkrankung mit ähnlichen Blutdrucksteigerungen im Gehen reagieren, können dabei ohne weiteres bedrohliche Werte erreicht werden. Bei extrem hohen Blutdrücken dürfte sich demgemäß eine Bewegungstherapie nicht unbedingt günstig auswirken.

Auf der anderen Seite wird sich bei blutdruckgesunden Patienten und behandelten Hypertonikern mit orthostatischen Reaktionen ein Gehtraining hinsichtlich der Stabilisierung

des Kreislaufs positiv auswirken, da auch bei ihnen, wie wir an anderer Stelle zeigen konnten (PARADE und Mitarb., 1971), gegenüber den niedrigen Blutdruck-Stehwerten im Gehen wieder eine Steigerung oft über das Niveau der Liegeblutdrucke eintritt.

Physiologischerweise erklärt sich diese Steigerung einmal durch eine von der Muskelbewegung abhängigen Tonisierung der Kapazitätsgefäße mit konsekutiv vermehrtem venösen Blutangebot vor dem Herzen und daraus folgender Steigerung des Herzminutenvolumens mit Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks; zum anderen spielt die "geh-bedingte" Sympathicotonie hierbei sicher eine Rolle.

Bei der vorliegenden Untersuchung interessierte - wie oben ausführlich dargelegt -, inwieweit nach Raubasin in hohen parenteralen oder oralen Dosen, die angesichts einer direkten Dosis-Wirkungsrelation in der Behandlung arterieller Verschlusskrankheiten wünschenswert sind, eine negative Beeinflussung der Blutdruckwerte im Liegen, Stehen und Gehen eintritt, was die therapeutische Anwendbarkeit hoher Dosen beeinträchtigen könnte. Wie nach tiereperimentellen Voruntersuchungen (insbesondere DIETMANN, 1967) und einzelner Ergebnisse am Menschen - mit allerdings niedrigen Dosen von maximal 20 mg pro Patient parenteral (GILSDORF und Mitarb., 1968) - zu vermuten war, konnten wir sowohl unmittelbar (I. Raubasinperiode) wie etwa 35 bis 55 Minuten (II. Raubasinperiode) nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht Raubasin im Liegen, Stehen und insbesondere auch im Gehen eine geringe Steigerung der Meßwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck feststellen. Während bei einer rein arteriell-gefäßerweiternden Substanz aufgrund des Wirkungsmechanismus eher eine Blutdrucksenkung im Stehen

und Gehen zu erwarten ist, wirkt sich hier bei Raubasin die venös-tonisierende Komponente mit vermehrtem Rückstrom venösen Speicherblutes und konsekutiver Erhöhung des Herzminutenvolumens günstig aus. Das von uns an anderer Stelle empfohlene Gehtraining während einer Raubasin-Therapie (JAHNECKE und Mitarb., 1970) erfährt in der synergistischen Wirkung von Raubasin im Gehen - zumindest bezüglich Mobilisation venösen Speicherblutes - somit volle theoretische Unterstützung.

Nach Raubasin oral - in einer einheitlichen Dosis von 200 mg einer speziellen galenischen Zubereitung pro Patient - war, wahrscheinlich infolge des langsam eintretenden wirksamen Raubasin-Blutspiegels, weder in der unmittelbar folgenden Periode (Raubasin-Periode I) noch in der wiederum etwa 35 Minuten später beginnenden Periode (Raubasin-Periode II) ein wesentlicher Effekt auf die Liege-, Steh- und Gehblutdrucke, verglichen mit den entsprechenden Werten der Vorphasen, zu verzeichnen. Mit einer enteralen Resorption dürfte aber nach Angaben der Hersteller (Fa. BOEHRINGER, Mannheim) bei nüchternen Patienten im Zeitraum von 30 bis 80 Minuten zu rechnen sein. Eine negative Beeinflussung des Blutdruckverhaltens in Form von Blutdrucksenkungen läßt sich mit den Ergebnissen sicher ausschalten. Inwieweit die besonders in der Raubasin-Periode II beobachtete Senkung der Pulsfrequenz im Gehen um durchschnittlich 14 Schläge/Minute (verglichen mit der Vorperiode) zufällige Folge der relativ kleinen Zahl der Probanden oder aber bereits ein Ausdruck der Ökonomisierung des Kreislaufs (unter Raubasin) ist, sei dahingestellt.

Bei den von uns gewählten Dosen parenteraler und oraler Raubasingabe haben wir uns im wesentlichen an toxikologische

Untersuchungen von DIETMANN (1968) gehalten. Danach führten erst Dosen von mehr als 30 mg/kg Körpergewicht oral bei Hunden zu einem Anstieg der Transaminasen und einem Anstieg der alkalischen Phosphatase bis an die oberste Grenze der Norm. Bei Weitergabe der Substanz kehren die Werte jedoch nach einiger Zeit wieder zu Normalwerten zurück. Nach intravenöser Gabe von mehr als 100 mg/kg Körpergewicht Raubasin trat allerdings bei einigen Tieren ein Herzstillstand ein. Ferner fand sich eine Beeinflussung der relativen Organgewichte im Sinne einer Zunahme der Leber, der Nieren, der Hoden, des Gehirns und des Herzens und eine Abnahme der Milz, der Schilddrüse und der Ovarien. Gemäß des Raubasin-Wirkungsmechanismus scheint eine kompensierte myokardiale Ausgangssituation zur Verhinderung von Nebenwirkungen von Bedeutung zu sein. So konnten auch wir - in Übereinstimmung mit GERNSMEYER und LEICHT (1967) sowie STEINORTH (1970) - bei zwei Patienten in offensichtlich noch nicht ganz rekompensiertem kardialen Zustand nach Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht das Auftreten von teils salvenartigen ventrikulären Extrasystolen beobachten. Bedrohliche Situationen traten allerdings nicht auf, die Extrasystolie ging spontan nach etwa 60 bis 80 Minuten post injectionem vorüber. Zur Erklärung dürfte im wesentlichen eine erhebliche Zunahme des enddiastolischen Füllungsdrucks infolge Mobilisation venösen Speicherblutes nach Raubasin-Injektion zu nennen sein. Bekanntlich kommt es ja auch zum Auftreten ventrikulärer Extrasystolen unter Kontrastmittelinjektionen bei der Ventrikulographie. Bei einigen Patienten mit schwerer Gefäßsklerose stellten wir eine sedierende Wirkung von 10 bis 15 Minuten bei paren-teraler Verabreichung fest. Dies ist am ehesten damit zu

erklären, daß Raubasin eine reserpinähnliche Restwirkung hat. Damit ist diese Reaktion harmloser Natur.

Da Raubasin eine starke Dosis-Wirkungsabhängigkeit aufweist, ist es wichtig, eine möglichst hohe Dosis für den Menschen zu finden, die auf der einen Seite einen maximalen Erfolg zeitigt, auf der anderen Seite aber unschädlich ist. Dabei scheint eine hohe Dosierung von bis zu 400 mg täglich für denkbar, ohne toxisch zu wirken und ohne negative Einflüsse auf das Blutdruckverhalten nicht nur im Liegen und Stehen, sondern auch im Gehen zu besitzen.

6. Zusammenfassung

In einer akuten Untersuchung wurden bei 26 Patienten kontinuierliche Messungen des direkt aufgenommenen und telemetrisch übertragenen Blutdrucks und Pulses vor und zweimalig nach Raubasin vorgenommen. Es ließ sich zeigen, daß von Seiten des Blutdruck- und Pulsverhaltens im Liegen, Stehen und Gehen auch nach hochdosierter parenteraler und oraler Raubasingabe kaum irgendwelche die praktische Anwendung limitierende Faktoren auftreten. Eine hochdosierte Raubasintherapie ist aber angesichts einer direkten positiven Dosis-Wirkungsrelation auf arterielle Durchblutungsstörungen eine entscheidende Voraussetzung für den Erfolg dieser Behandlung.

7. Literatur

- 1.) ACHELIS, J.D., G.KRONEBERG: Neue Alkaloide aus Rauwolfia serpentina.
Naturwissenschaften 40, 625 (1953)
- 2.) ACHELIS, J.D., G.KRONEBERG: Die Wirkung von Gesamtalkaloiden der Rauwolfia serpentina und von Reserpin am Hundeblutdruck.
Arzneimittelforsch. 5, 204 (1955)
- 3.) ANSCHÜTZ, F.: Über die Zuverlässigkeit der auskultatorisch ermittelten Blutdruckwerte unter körperlicher Belastung.
Fortschr.Med. 88, 1391 (1970)
- 4.) BACHMANN, K.: Drahtlose Blutdrucktelemetrie.
In: DEMLING, L., K.BACHMANN (Hrsg.): Biotelemetrie, Sympos.Erlangen 1968; Thieme, Stuttgart 1970, S.210
- 5.) DE BAKEY, M.E., G.BURCH, Th.RAY, A.OCHSNER: The "borrowing-lending" hemodynamic phenomenon and its therapeutic application in peripheral vascular disturbances.
Ann.Surg. 126, 850 (1947)
- 6.) BERNSMIEIER, A., U.GOTTSTEIN: Periphere arterielle Gefäßstenosen und Verschlüsse; diagnostische und therapeutische Gesichtspunkte vom Standpunkt des Internisten.
Internist 6, 207 (1965)
- 7.) BÖHM, C.: Die medikamentöse Langzeitbehandlung der arteriellen Verschlusskrankheit.
Therapiewoche 17, 1364 (1967)
- 8.) BRAUN, W.: Ein Beitrag zur medikamentösen Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen.
Med.Klin. 62, 1310 (1967)
- 9.) BREMBACH, H.: Kampf dem Krebs 12, 17 (1967)

- 10.) CHATTERJEE, A., S. BOSE: A New Alkaloid from the Root of
Rauwolfia Serpentina Benth.
Sci.Cult. 17, 139 (1951)
- 11.) CHOPRA, R.N., J.C. GUPTA, B. MUKHERJEE: The Pharmacological
Action of an Alkaloid Obtained from *Rauwolfia*
Serpentina Benth.
Indian J.Med.Res. 21, 161 (1933)
- 12.) DIETMANN, K.: Die Förderung der Organdurchblutung durch
Raubasin.
Arzneimittelforsch. 17, 969 (1967)
- 13.) DIETMANN, K.: Persönliche Mitteilung (1968)
- 14.) DIETMANN, K.: Tierexperimentelle pharmakologische Grundlagen
der Raubasin-Wirkung. In: EHRINGER, H., E. DEUTSCH
(Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int.Sympos.,
Wien, 1968; Schattauer, Stuttgart-New York 1970,
S. 325
- 15.) EHRINGER, H., E. DEUTSCH: Die Wirkung von Raubasin auf die
Extremitätendurchblutung.
Z.Kreisl.-Forsch. 56, 831 (1967)
- 16.) EHRINGER, H., E. DEUTSCH: Zur Wirkung von Raubasin auf
Venentonus und Venenkapazität des Unterschenkels.
Z.Kreisl.-Forsch. 57, 1099 (1968)
- 17.) EPINOZA, N., B. WESTERMANN: Untersuchungen über den Einfluß
von Raubasin auf den Kohlenhydratstoffwechsel von
Diabetikern.
Dtsch.med.Wschr. 92, 1562 (1967)
- 18.) FRANKENSTEIN, G.: Die Behandlung psychischer Versagenszu-
stände des höheren Lebensalters mit Raubasin.
Med.Klin. 55, 1686 (1960)
- 19.) GENÉE, E.: Bericht über die Behandlung von okulären Durch-
blutungsstörungen mit Raubasin.
Med.Welt 19, 1773 (1968)

- 20.) GERSMEYER, E.F., E.LEICHT: Die therapeutische Beeinflussung der Endstrombahnen.
Med.Welt 18, 436 (1967)
- 21.) GICKLHORN, R.: Ein Beitrag zur Geschichte der Rauwolfia.
Med.Welt 11, 1788 (1960)
- 22.) GILSDORF, U., F.NOBBE, R.HILD: Kreislaufwirkung des Raubasin bei Gesunden.
Münch.med.Wschr. 109, 2085 (1967)
- 23.) GRANDJEAN, T., J.F.ENRICO, S.POLI, C.PERRET: Souis intensifs et surveillance automatique continuel de la pression artérielle.
Press. méd. 77, 371 (1969)
- 24.) GROHMANN, H.W., K.SEIBEL, H.JAHRMÄRKER: Zur akuten Kreislaufwirkung von Raubasin bei Patienten mit pathologischen kardio-vaskulären Befunden.
In: EHRINGER, H., E.DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968;
Schattauer, Stuttgart-New-York 1970, S. 403
- 25.) GUPTA, J.C., S.GOSH, A.T.DUTTA, B.S.KAHALI: A Note on the hypnotic principle of Rauwolfia serpentina.
J.Amer.Pharm.Ass. 36, 416 (1947)
- 26.) GUPTA, J.C., B.S.KAHALI, A.DUTT: The Hypnotic Effect of a Resin Fraction Isolated from Root of Rauwolfia serpentina Benth. Obtained from Dehra Dun.
INDIAN J.med.Res. 32, 183 (1944)
- 27.) HEINTZ, R., H.LOSSE: Über die Wirksamkeit und die Wirkungsweise der Alkaloide aus Rauwolfia serpentina bei chronischer arterieller Hypertonie.
Dtsch.Med.Wschr. 79, 1448 (1954)
- 28.) HESS, H.: Probleme der Haut- und Muskeldurchblutung.
Bad Oeynhausener Gespräche 6, 109 (1962);
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1964

- 29.) HOHNLOSER, E.: Kreislaufanalytische Untersuchungen unter der Einwirkung des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin. Arzneimittelforsch. 17, 967 (1967)
- 30.) HONHEISER, G.: Über die Einwirkungen von Rausolfia-Gesamtextrakt auf verschiedene Formen des arteriellen Hochdrucks. Med.Klinik 50, 400 (1955)
- 31.) Van ITALLIE, L., A.J. STEENHAUER: Rauwolfia serpentina Benth. Arch. Pharm. 270, 313 (1932)
- 32.) JAHNECKE, J.: Behandlung der arteriellen Verschlusskrankheiten mit hohen Raubasindosen und aktivem Muskeltraining. In: EHRINGER, H., E. DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int.Sympos., Wien, 1968; Schattauer, Stuttgart - New-York 1970, S. 553
- 33.) KÄHLER, H.J.: Rauwolfia Alkaloide. Schriftenreihe, Boehringer Mannheim GmbH, 1970
- 34.) KLEIN, K.: Zum Nachweis medikamentöser Effekte auf die Hirndurchblutung. Med. Welt 18, 2021 (1967)
- 35.) KLEIN, K.: IX. Internationales Seminar für ärztliche Fortbildung Westerland (1968)
- 36.) KLEMM, J.: Tagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, 24. und 25. Oktober (1968)
- 37.) KNOLL, H.: Über die psychische Wirksamkeit des Raubasin. Med.Klin. 25, 115 (1960)
- 38.) KRAMER, K., H. GEHL, N.J. NILSSON, G. RIECKER, K.J. ULLRICH: Die adrenolytischen und zentralen Wirkungen von Extrakten aus Rauwolfia serpentina. Klin. Wschr. 31, 992 (1953)

- 39.) KRÖNIG, B., D. PARADE, W. SCHWARZ, U. WITTEL, R. KLEMET, J. JAHNECKE, H. P. WOLFF: Blutdrucktelemetrie beim Menschen mit der Mikrokathetermethode.
Klin. Wschr. 50, 898 (1972)
- 40.) KRONEBERG, G.: Über pharmakologische Grundlagen der Rauwolfia-Therapie.
Ther. Mon. 7, 122 (1957)
- 41.) KRONEBERG, G.: Pharmakologie des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin (delta-Yohimbin-Ajmalicin).
Arch. exper. Path. Pharmacol. 233, 72 (1958)
- 42.) KUTSCHA, W., H. HOLLER, K. DIETMANN: Kreislaufanalysen bei höher dosierten Raubasininfusionen; In: EHRINGER, H., E. DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, *Int. Sympos.*, Wien, 1968; Schattauer, Stuttgart - New-York 1970, S. 397
- 43.) LEUTINGER, H.: Therapeutische Erfahrungen mit Raubasin bei peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 17, 1258 (1967)
- 44.) LIAN, C.: A propos du traitement médical des spasmes artériels et des artérites oblitérantes.
Press. méd. 65, 1477 (1957)
- 45.) LUTZ, E., H. J. SCHREIBER, E. MAYER, H. HERMANN, J. JAHNECKE: Therapie der arteriellen Verschlusskrankheiten der unteren Extremitäten mit Gehtraining und gleichzeitigen Dauertropfinfusionen mit Raubasin.
Therapiewoche 20, 213 (1970)
- 46.) MOOKERJEE, A.: The Alkaloids of *Rauwolfia canescens* Linn. Part I. *J. Indian Chem. Soc.* 18, 33 (1941)
- 47.) MÜLLER, J. M., E. SCHLITTLER, H. J. BEIN: Reserpin, der sedative Wirkstoff aus *Rauwolfia serpentina* Benth.
Experientia (Basel) 8, 338 (1952)

- 48.) PARADE, D., B. KRÖNIG, W. SCHWARZ, J. JAHNECKE: Untersuchungen zur Beeinflussbarkeit der durch antihypertensive Pharmaka induzierten Orthostase mit Dihydroergotamin.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77, 113 (1971)
- 49.) PIERI, J., M. WAHL, J. CASALONGA, G. AMBRICI, R. DOUCET:
La raubasine, dans le traitement des artérites.
Press. méd. 65, 1569 (1957)
- 50.) POPELAN, A., H. SPRINGER, F. KAISER: Neue Alkaloide aus *Rauwolfia serpentina*.
Naturwissenschaften 40, 625 (1953)
- 51.) SCHLITT, W., L. PIPPIG: Kardiopulmonale hämodynamische Wirkungen des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin;
in: EHRINGER, H., E. DEUTSCH (Hrsg.): Durchblutungsstörungen, Int. Sympos., Wien, 1968; Schattauer, Stuttgart - New-York 1970, S. 387
- 52.) SEN, G., K. G. BOSE: *Rauwolfia Serpentina* - a New Indian Drug for Insanity and High Blood Pressure.
Indian Med. World 2, 194 (1931)
- 53.) SIDDIQUI, S., R. H. SIDDIQUI: Chemical Examination of the Roots of *Rauwolfia serpentina* Benth.
J. Indian chem. Soc. 8, 667 (1931)
- 54.) SIDDIQUI, S.: A Note on the Alkaloids of *Rauwolfia serpentina* Benth.
J. Indian chem. Soc. 16, 421 (1939)
- 55.) STEINORTH, G.: Bericht über die klinische Prüfung von Lamuran^R.
Med. Welt 18, 2025 (1967)
- 56.) WERNER, G.: Zur Wirkung von *Rauwolfia serpentina*.
Arzneimittelforsch. 4, 40 (1954)
- 57.) ZINNITZ, F.: Die Beeinflussung der neurovegetativen Regulation von Herz- und Kreislauf-tätigkeit durch die Inhaltsstoffe der *Rauwolfia serpentina*.
Med. Monatsschrift 11, 284 (1957)

Herrn Professor Dr.med.H.P.Wolff, Direktor der I.Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, bin ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und des Themas sowie sein stets wohlwollendes Interesse zu Dank verbunden. Herrn Professor Dr.med.J.Jahnecke, Chefarzt am St.Johannes-Hospital, Bonn, gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und der schriftlichen Abfassung der Arbeit.

Die statistischen Berechnungen wurden dankenswerterweise von Herrn Professor Dr.med.J.Michaelis, Institut für Medizinische Prüfungsfragen, Mainz, überwacht. Frau I.Ehrlich möchte ich für die makellose Reinschrift der Arbeit danken.

A n h a n g

(Abbildungen und Tabellen)



Abb. 1: Verbreitungsgebiete der verschiedenen Rauwolfiaarten.
Schwarz: obligatorisches, gestreift: fakultatives Vorkommen;
nach KÄHLER (33).

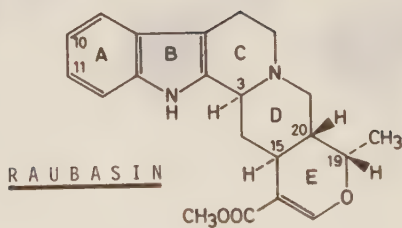
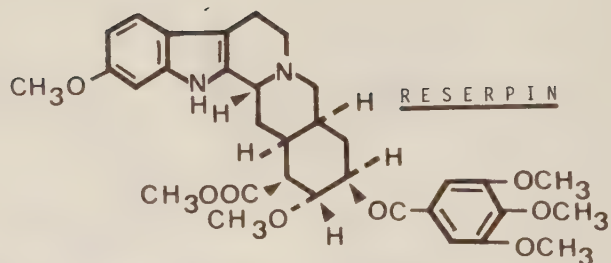
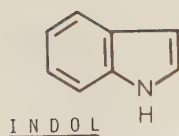


Abb. 2: Strukturformel des Raubasins, des chemisch-verwandten Reserpins und des gemeinsamen Grundgerüsts Indol; nach KÄHLER (33).

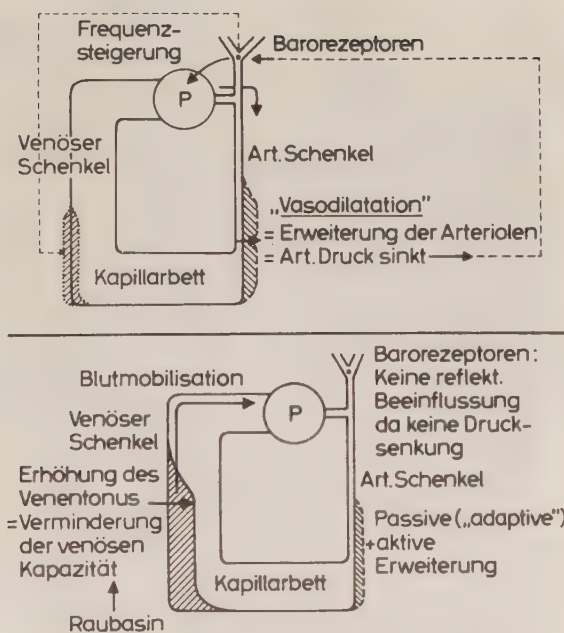


Abb. 3: Gegenüberstellung der Wirkungsweise "herkömmlicher" durchblutungsfördernder Substanzen (obere Bildhälfte) und des Raubasins (untere Bildhälfte); Einzelheiten siehe Text; nach DIETMANN (14).



Abb. 4: Arm des Patienten mit angeschlossenem Mikrokatheter (Art.brach.), Überleitungsstück, Druckaufnehmer, Verkabelung mit Spülleitung, die zur Tragetasche führt.

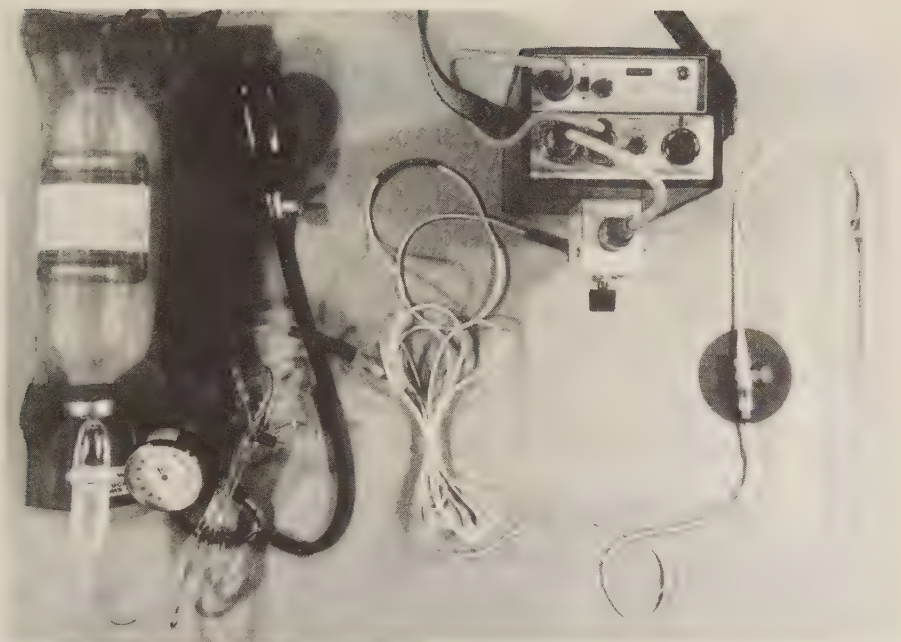


Abb. 5: Patientenseitige Apparatur zur Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie; von links nach rechts: Druckinfusion, Spülleitung, Modulator-Sender-Einheit mit Eichvorrichtung und elektrischer Verkabelung, Druck-aufnehmer, Plastiküberleitungsstück und intraarterieller Katheter.

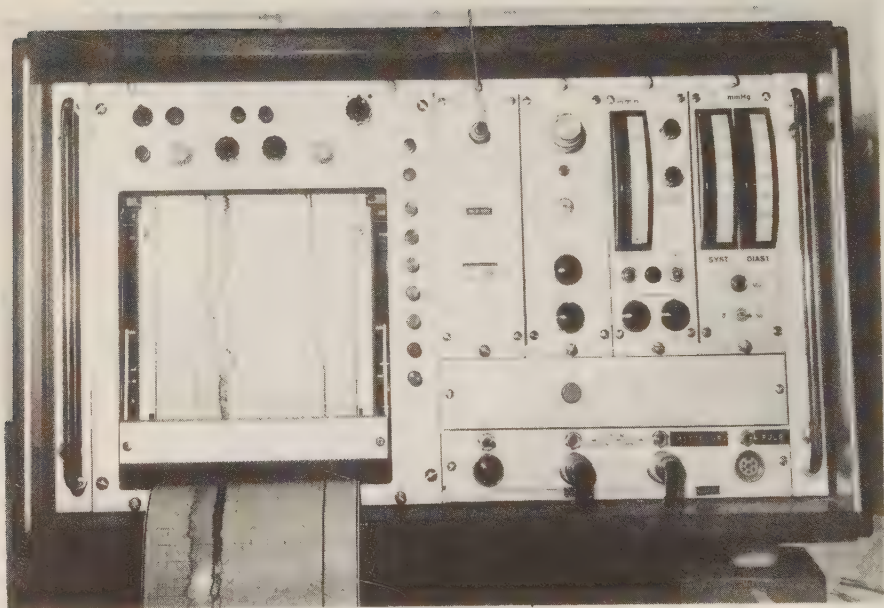


Abb. 6: Stationäre Empfangseinheit der Mikrokatheter-Blutdrucktelemetrie mit (von links nach rechts) 4-Kanal-Thermo-Direktschreiber, Empfänger, Demodulator, Pulsintegrator und Scheitelwertspeichern für systolischen und diastolischen Druck.

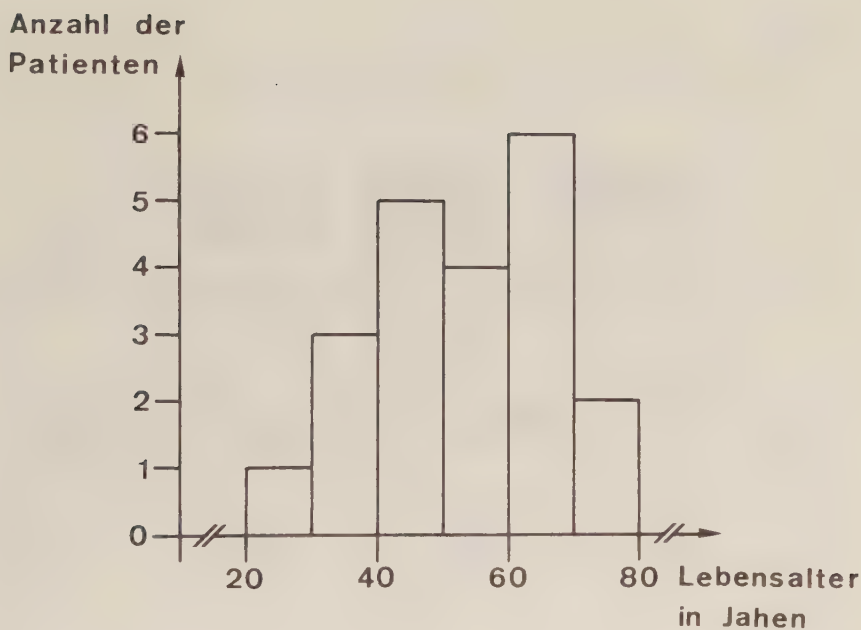


Abb. 7: Altersverteilung der 26 untersuchten Patienten; Einzelheiten siehe Text.

I	I	I	II a	II b	II	II	III	III	III	IV	Phasen
											
20	10	10	15	10	10	10	10	10	10	15	Min.

Raubasin iv/oral

Pat.: F.W., 50 J.

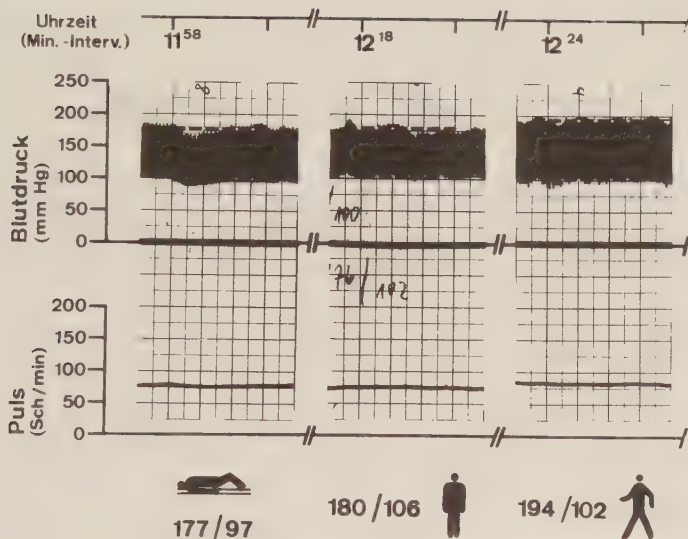


Abb. 9: Darstellung der Auswertung original-registrierter blutdrucktelemetrischer Messungen an Hand von Kurvenausschnitten (von 100 sec. Dauer) bei einem 50-jährigen Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie. Die unterbrochenen Linien zeigen die "geometrische" Mittelung der systolischen und diastolischen Drücke über jeweils eine Minute an; bei der Pulsfrequenz wurde in analoger Weise verfahren.

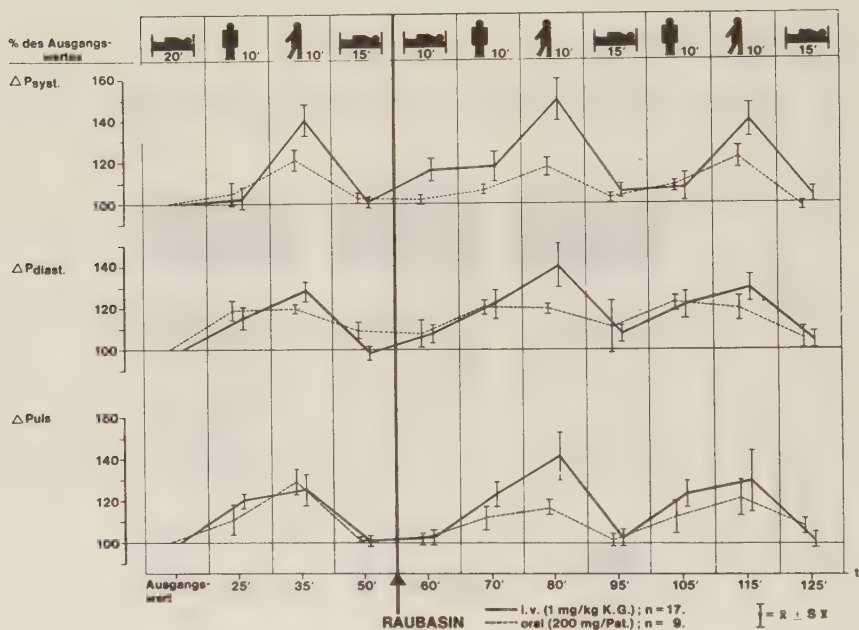


Abb. 10: Verlauf der Mittelwerte für systolischen und diastolischen Blutdruck sowie Pulsfrequenz in prozentualer Änderung gegenüber dem als 100% gesetzten Ausgangswert im Liegen, mit Angabe des mittleren Fehlers des Mittels; Untersuchungsablauf gemäß Abb.8. Originalmittelwerte in Tab.5.

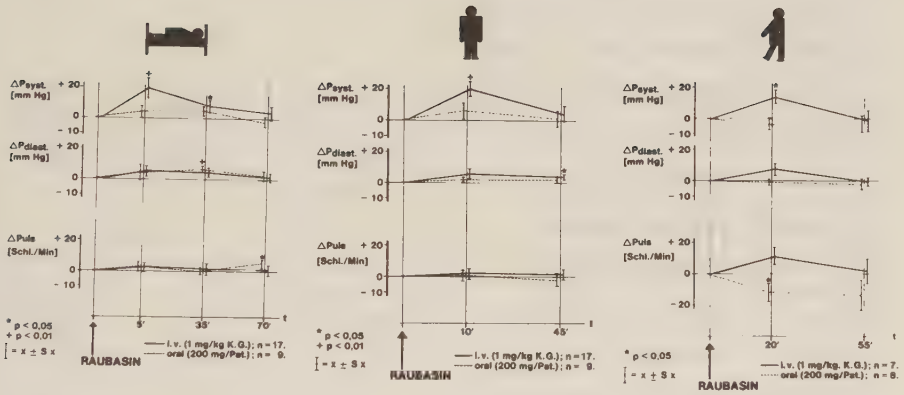


Abb. 11: Änderung der systolischen und diastolischen Drücke (in mmHg) sowie der Pulsfrequenz (in Schläge/Minute) bei Gegenüberstellung der einzelnen Aktionsphasen (Liegen, Stehen, Gehen) zu den Meßzeitpunkten nach Raubasingabe in Bezug auf den Ausgangswert vor Pharmakongabe; Darstellung der Mittelwerte der Differenzen mit mittlerem Fehler des Mittels.

Rauwolfia affinis Muell. Arg. (= *grandiflora*)

Rauwolfia amsoniaefolia A. DC.

Rauwolfia beddomei Hook. f.

Rauwolfia boliviana Mgf. (= *schueli*)

Rauwolfia canascens L. (= *tetraphylla*)

Rauwolfia chinensis Hemsl (= *verticillata*)

Rauwolfia heterophylla Roem. (*tetraphylla*)

Rauwolfia inebrians K. SCH. (= *caffra*)

Rauwolfia javanica Koord. et Val.

Rauwolfia ligustrina Roem. et Schult.

Rauwolfia micrantha Hook. f.

Rauwolfia nitida (Jacq)

Rauwolfia pentaphylla Ducke

Rauwolfia sandwicensis A. DC.

Rauwolfia sellowii Muell. Arg.

Rauwolfia serpentina Beuth.

Rauwolfia sumatrana Jack

Rauwolfia verticillata (Lour.) Baill.

Rauwolfia vomitoria Afz.

Tab. 1: Auflistung der *Rauwolfia* - Arten, in denen Raubasin
(= Ajmalicin) vorkommt (nach 33).

Initialen	Alter in Jahren	Geschl.	Art.Durchblutungsstörungen nach klin. Kriterien	Gelegenheitsblutdruck im Liegen >140/90 mmHg	Raubasin - Applikationsart	Digitalismedikation	Zusätzl.vasoaktive Medikamente
K.J.	40	männl.	nein	-	i.v.	nein	-
S.W.	45	männl.	nein	-	i.v.	nein	-
P.K.	61	weibl.	ja	ja	i.v.	ja	Elfanex, Presinol, Aldactone
O.P.	42	männl.	nein	-	i.v.	nein	-
E.H.	33	männl.	nein	-	i.v.	nein	-
T.M.	35	männl.	nein	-	i.v.	nein	-
O.J.	47	männl.	nein	-	i.v.	nein	-
Z.A.	60	männl.	ja	-	i.v.	nein	-
K.G.	68	männl.	ja	-	i.v.	ja	Aldactone, Lasix
N.K.	71	männl.	ja	-	i.v.	ja	-
S.W.	55	männl.	ja	ja	i.v.	ja	Presinol, Lasix, Mordenol, Ismelin, Aldactone
B.A.	57	männl.	ja	-	i.v.	ja	-
W.F.	59	männl.	nein	-	i.v.	nein	-

Tab.2: Teil 1: Aufstellung der untersuchten Patienten mit Angabe von Alter, Geschlecht, art.Durchblutungsstörungen nach klin.Kriterien, Gelegenheitsblutdruck im Liegen (ob >140/90mmHg), Raubasin - Applikationsart, Digitalismedikation und zusätzlicher vasoaktiver Medikamente.

Initialen	Alter in Jahren	Geschl.	Art.Durchblutungsstörungen nach klin. Kriterien	Gelegenheitsblutdruck im Liegen >140/90 mmHg	Raubasin - Applikationsart	Digitalismedikation	Zusätzl.vasoaktive Medikamente
K.L.	68	weibl.	nein	-	i.v.	ja	-
F.A.	67	männl.	ja	ja	i.v.	ja	Stutgeron forte
T.G.H.	54	männl.	nein	-	i.v.	nein	-
S.H.	75	männl.	ja	-	i.v.	ja	Dusodril, Stutgeron, Complamin, Ronicol.ret.
N.K.	71	männl.	ja	-	oral	ja	-
O.M.	77	männl.	ja	ja	oral	ja	Lasix, Aldactone
F.J.	67	männl.	ja	ja	oral	ja	Terbolan, Lasix, Presinol, Modenol
L.J.	73	männl.	ja	ja	oral	ja	Presinol, Leron, Lasix
W.P.	82	männl.	nein	nein	oral	ja	Aldactone, Lasix
B.W.	80	männl.	ja	nein	oral	ja	Stutgeron forte
G.R.	28	männl.	nein	nein	oral	nein	-
W.H.	40	männl.	nein	nein	oral	nein	-
D.N.	30	männl.	nein	ja	oral	nein	Sembrina

Tab.2: Teil 2: Erläuterung siehe Teil 1.

Gegenüberstellung	ΔP (mmHg)	t-Wert	Signi- fikanz
<u>Systolische Werte:</u>			
Ruhephase IIb minus Ruhephase I	19.6	2.8514	p<0.05
Stehphase II minus Stehphase I	19.6	4.1224	p<0.01
Gehphase II minus Gehphase I	13.9	3.2055	p<0.05
Ruhephase III minus Ruhephase I	7.8	1.9738	n.s.
Stehphase III minus Stehphase I	3.9	0.8966	n.s.
Gehphase III minus Gehphase I	1.4	0.1999	n.s.
Ruhephase IV minus Ruhephase I	3.7	0.8484	n.s.
<u>Diastolische Werte:</u>			
Ruhephase IIb minus Ruhephase I	5.2	1.5143	n.s.
Stehphase II minus Stehphase I	5.2	1.5953	n.s.
Gehphase II minus Gehphase I	7.1	1.9011	n.s.
Ruhephase III minus Ruhephase I	4.5	1.5150	n.s.
Stehphase III minus Stehphase I	4.1	2.3150	n.s.
Gehphase III minus Gehphase I	0.3	0.1040	n.s.
Ruhephase IV minus Ruhephase I	1.7	0.6171	n.s.
<u>Pulsfrequenz (F):</u>			
	ΔF (Schl./Min.)		
Ruhephase IIb minus Ruhephase I	2.3	0.8361	n.s.
Stehphase II minus Stehphase I	1.4	0.4109	n.s.
Gehphase II minus Gehphase I	10.9	1.9360	n.s.
Ruhephase III minus Ruhephase I	1.1	0.3286	n.s.
Stehphase III minus Stehphase I	1.4	0.4384	n.s.
Gehphase III minus Gehphase I	2.0	0.2484	n.s.
Ruhephase IV minus Ruhephase I	0.6	0.2058	n.s.

Tab. 3: Mittelwerte der Blutdruck- und Pulsdifferenzen (mit t-Wert und Signifikanz) zu verschiedenen Zeitpunkten und Aktionszuständen bei 17 Patienten (Gruppe A) nach Raubasin i.v. (1 mg/kg Körpergewicht) verglichen mit dem jeweiligen Wert vor der Pharmakongabe. Erläuterung der römischen Bezifferung der Phasen siehe Zeitskala in Abb.8.

Gegenüberstellung (Differenzen)	ΔP (mmHg)	t-Wert	Signi- fikanz
<u>Systolische Werte :</u>			
Ruhephase IIb minus Ruhephase I	3.9	0.9579	n.s.
Stehphase II minus Stehphase I	5.3	0.9135	n.s.
Gehphase II minus Gehphase I	3.4	0.9387	n.s.
Ruhephase III minus Ruhephase I	4.8	1.4847	n.s.
Stehphase III minus Stehphase I	0.8	0.1499	n.s.
Gehphase III minus Gehphase I	3.7	0.6719	n.s.
Ruhephase IV minus Ruhephase I	2.1	0.5863	n.s.

<u>Diastolische Werte:</u>			
Ruhephase IIb minus Ruhephase I	4.1	0.7969	n.s.
Stehphase II minus Stehphase I	1.8	1.3571	n.s.
Gehphase II minus Gehphase I	0.6	0.3154	n.s.
Ruhephase III minus Ruhephase I	6.3	3.1666	p<0.05
Stehphase III minus Stehphase I	1.9	0.8930	n.s.
Gehphase III minus Gehphase I	2.0	0.6221	n.s.
Ruhephase IV minus Ruhephase I	2.4	0.7700	n.s.

<u>Pulsfrequenz (F):</u>	ΔF (Schl./Min.)		
Ruhephase IIb minus Ruhephase I	2.7	0.8556	n.s.
Stehphase II minus Stehphase I	0.6	0.1672	n.s.
Gehphase II minus Gehphase I	11.6	2.1326	n.s.
Ruhephase III minus Ruhephase I	0.1	0.0492	n.s.
Stehphase III minus Stehphase I	2.3	0.5407	n.s.
Gehphase III minus Gehphase I	13.7	1.3445	n.s.
Ruhephase IV minus Ruhephase I	5.3	2.3584	n.s.

Tab. 4: Mittelwerte der Blutdruck- und Pulsdifferenzen (mit t-Wert und Signifikanz) zu verschiedenen Zeitpunkten und Aktionszuständen bei 9 Patienten (Gruppe B) nach Raubasin oral (200 mg/Pat.) verglichen mit dem jeweiligen Wert vor der Pharmakongabe. Erläuterung der römischen Bezifferung der Phasen siehe Zeitskala in Abb.8.

syst. (mmHg)	$\bar{x}$	135,8	Ruhe- Phase I	Steh- Phase I	Geh- Phase I	Ruhe- Phase IIa	Ruhe- Phase IIb	Steh- Phase II	Geh- Phase II	Ruhe- Phase III	Steh- Phase III	Geh- Phase III	Ruhe- Phase IV
	S	41,4		27,9	158,9	137,1	155,4	152,5	170,0	143,5	132,7	158,1	130,9
diast. (mmHg)	$\bar{x}$	79,7		87,2	82,9	78,0	84,9	92,5	90,0	84,4	88,2	83,3	77,3
	S	21,8		16,6	10,6	22,4	24,0	20,6	16,1	23,5	17,6	9,5	17,9
Puls (Schl./Min)	$\bar{x}$	78,8		93,5	100,1	77,6	81,1	94,9	111,1	79,9	95,2	102,1	78,3
	S	13,9		14,2	13,0	12,5	13,2	15,2	13,7	13,3	16,3	23,4	14,9

syst. (mmHg)	$\bar{x}$	145,4		147,9	178,1	150,0	150,7	153,2	174,8	149,7	150,3	165,8	143,4
	S	36,1		29,4	37,5	48,0	45,8	33,4	40,2	43,6	33,0	42,7	32,3
diast. (mmHg)	$\bar{x}$	70,1		81,3	85,9	76,1	73,6	83,1	85,3	76,4	86,9	86,7	74,0
	S	16,1		18,6	19,7	17,5	20,5	16,6	15,5	11,9	13,1	15,1	14,3
Puls (Schl./Min)	$\bar{x}$	81,4		90,3	105,0	82,2	73,6	90,9	93,4	81,3	91,8	99,0	81,5
	S	19,6		29,7	34,9	19,3	20,5	24,2	22,7	18,0	18,9	14,5	34,1

Tabelle 5: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (S) für systolische und diastolische Blutdrucke (mmHg) und Pulsfrequenz (Schl./Min.) zu verschiedenen Zeitpunkten und Aktionszuständen vor und nach intravenöser (n=17) bzw. oraler (n=9) Raubasingabe. Erläuterung der röm.Bezifferung der Phasen siehe Zeitskala in Abb.8.

L E B E N S L A U F

Am 21.3.1947 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. Paul Heinebrodt und seiner Ehefrau Margret, geb. Heidweiler, in Saarburg geboren.

Ostern 1953 wurde ich in Saarburg eingeschult und machte am 26.10.1966 das Abitur in dem Neusprachlichen Gymnasium auf Nonnenwerth.

Im Wintersemester 1966 begann ich das Medizinstudium in der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, machte dort am 2.10.1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 17.7.1969 die ärztliche Vorprüfung und am 4.12.1972 das Staatsexamen.

Am 16.12.1972 heiratete ich Dr. Axel Becker, Zahnarzt. Vom 1.1.1973 bis zum 31.12.1973 absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit in den Städtischen Krankenanstalten in Aschaffenburg.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 12.2.1974 und arbeitete dann als Assistent vom 21.3.1974 bis zum 15.8.1974 in der Hochdruckambulanz der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken in Mainz.

Am 19.9.1974 wurde unsere Tochter Gabriele geboren.

